

小分子多肽抗前列腺癌的研究进展

李斌¹, 刘旭¹, 王洪颖², 王彧^{1*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617;

2. 中国人民解放军联勤保障部队天津疗养康复中心, 天津 300191)

[摘要] 前列腺癌是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,是全球男性最常见的癌症,其死亡率仅次于肺癌,严重影响男性的健康生活。前列腺癌早期不易被发现,绝大多数患者确诊时已经处于晚期并发生转移,此时,不适用根治性手术进行治疗。晚期前列腺癌主要采取内分泌治疗,然而经过14~30个月的中位时间后,患者将发展为激素抵抗性前列腺癌并进入晚期。晚期激素抵抗性前列腺癌采用放、化疗治疗,然而放、化疗及内分泌治疗对于晚期前列腺癌的效果并不理想,同时会导致尿频、排尿困难、尿失禁、直肠出血、性欲减退、热潮红、阳痿等比较严重的副作用,并且产生多药耐药性。因此,寻找一种安全有效、低毒的抗肿瘤药物迫在眉睫。随着对多肽药理作用研究的深入,已证实多肽在抗疲劳、抗衰老、抗炎、抗菌和抗肿瘤等方面有重要的应用价值。抗肿瘤多肽具有特异性高、生物利用度高、稳定性好、毒性低、分子质量低、易于合成等特点,已经在抗肿瘤研究领域受到了广泛的关注。药理实验表明,多肽主要通过诱导细胞凋亡、引起细胞周期阻滞、抑制血管生成以及调节免疫功能等多种途径发挥抗肿瘤作用。本文通过对多肽近年来相关文献的整理归纳,对其来源、抗前列腺癌的机制及应用做一综述,以供实验研究及临床参考。

[关键词] 抗肿瘤多肽; 前列腺癌; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0222-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210727

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210126.1029.002.html>

[网络出版日期] 2021-1-26 10:33

Research Progress of Polypeptides Against Prostate Cancer

LI Bin¹, LIU Xu¹, WANG Hong-ying², WANG Yu^{1*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force Sanatorium and Rehabilitation Center, Tianjin 300191, China)

[Abstract] Prostate cancer is an epithelial malignant tumor that occurs in the prostate. It is the most common cancer among men in the world. Its mortality rate is second only to lung cancer, which has seriously affected men's healthy life. Prostate cancer is not easy to be detected in the early stage. Most patients are already in the advanced stage and metastasized when they are diagnosed. At this time, radical surgery is not suitable for treatment. Advanced prostate cancer is mainly treated with endocrine therapy, but after a median time of 14-30 months, the patient will develop hormone-resistant prostate cancer and enter the advanced stage. Advanced hormone-resistant prostate cancer is treated with radiotherapy and chemotherapy, which, however, are not ideal for treating advanced prostate cancer. They can also cause serious side effects such as frequent urination, dysuria, urinary incontinence, rectal bleeding, loss of libido, hot flashes, and impotence, as well as generate multi-drug resistance. Therefore, it's urgent to find a safe, effective and low-toxic anti-tumor drug. With the

[收稿日期] 20201114(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82004092)

[第一作者] 李斌,在读硕士,从事中药抗肿瘤方向研究,E-mail:tcmlbin@163.com

[通信作者] *王彧,博士,副研究员,从事中药抗肿瘤方向研究,E-mail:wangyu@tjutc.edu.cn

deepening of the research on the pharmacological effects of peptides, it has been proved that peptides have important application value in anti-fatigue, anti-aging, anti-inflammatory, antibacterial and anti-tumor. The anti-tumor peptides have attracted extensive attention in the field of anti-tumor research due to their high specificity, high bioavailability, good stability, low toxicity, low molecular weight, and easy synthesis. Pharmacological experiments have shown that polypeptides exert their anti-tumor effect mainly by inducing cell apoptosis, causing cell cycle arrest, inhibiting angiogenesis, and regulating immune function. This article summarized the related literature of peptides in recent years, the sources of peptides, the mechanisms and applications of peptides against prostate cancer for experimental research and clinical reference.

[Key words] anti-tumor peptides; prostate cancer; mechanism; research progress

前列腺癌是全球男性最常见的癌症之一,2019年在美国新增约174 650例前列腺癌患者。近年来对于前列腺癌的诊断和治疗有了一定的进展,但其死亡率仍是仅次于肺癌的癌症,严重影响着男性健康生活和预期寿命^[1]。古代中医文献对前列腺癌并无记载,由于肛诊显示前列腺癌患者前列腺质地如岩,病位在精室,中医称之为“精室岩”。中医根据前列腺癌的临床特点,将其归为淋证、血尿、癃闭、癥瘕等病的范畴。辨证论治是中医治病的核心思想,中医根据病机认为前列腺癌可分为精室亏虚证、脾胃虚弱证、湿热蕴结证、肝肾阴虚证、气血阻滞证及痰湿瘀毒证等几种证型,治疗时根据证型对症下药^[2-3],常用的治疗前列腺癌的药方有补肾颐年方^[4]、前列负阴方^[5]、健脾利湿化瘀方^[6]、扶正抑瘤方^[7]及芪凌方^[8],中医治疗前列腺癌多是辅助治疗,能够改善患者的生活质量,但药效缓慢且不能有效的治愈前列腺癌。西医对前列腺癌的治疗方法主要为手术治疗、放疗、化疗及内分泌治疗,但是放疗、化疗及内分泌治疗会产生尿频、排尿困难、尿失禁、直肠出血、性欲减退、热潮红、骨质减少骨折风险的增加、阳痿等比较严重的不良反应,并且会产生多药耐药性,因此,寻找并研发一种高效低毒的抗肿瘤药物具有重要的现实意义^[9-12]。与传统的细胞毒类化学药物相比,多肽具有选择特异性高、毒性低、分子质量小、免疫原性低、易于合成与改造及不易产生耐药性等特点,越来越多的受到了抗肿瘤研究领域的广泛关注^[13]。本文对多肽的来源、抗前列腺癌的机制以及临床应用进行阐述,希望对多肽抗前列腺癌活性的进一步研究提供参考数据。

1 多肽的来源

多肽是由少于100个天然氨基酸或非天然氨基酸脱水缩合而成的化合物。抗肿瘤活性多肽可分为天然活性多肽和人工合成多肽。

1.1 天然活性多肽

天然活性多肽是从动物、植

物、微生物和海洋生物体内提取出来的多肽化合物,一些活性多肽有明显的抗肿瘤作用,并且其原料丰富,提取方便。

1.1.1 动物来源的天然活性多肽 全蝎,别名蝎子、全虫、钳蝎,为钳蝎科动物东亚钳蝎 *Buthus martensii* 的干燥全体,性味辛平,具有攻毒散结、息风止痉和通络止痛的功效,是我国传统的抗肿瘤中药材。临床上对前列腺癌患者放疗后常以扶正抑瘤方(人参、全蝎、枸杞子、灵芝、重楼、丹参、杜仲、黄芪、白术、盐山萸肉、菟丝子、姜黄、炙甘草)扶正补虚,抑瘤祛邪^[14]。全蝎的组成成分复杂,包括蛋白质、氨基酸、多糖、蝎毒、脂溶性成分及微量元素等,其中蝎毒是全蝎发挥抗肿瘤作用的主要成分^[15]。蝎毒是具有生物活性的蛋白质和多肽的混合物,据报道,蝎毒肽(gonearrestide)是一种新型蝎毒衍生肽,通过生物信息学分析和体外生物功能的筛选,发现gonearrestide是一种高效的抗癌肽,在体外可通过阻滞细胞周期抑制细胞增殖,在体内可抑制肿瘤生长,并且对人上皮细胞和红细胞没有明显的细胞损伤^[16]。蛇性凉味微甘,具有祛风除湿、清热解毒和消痈散结的功效,主治风湿、类风湿、中风、半身不遂、麻风疥癣、疮疖肿痛等证。蛇的药用部位有蛇头、蛇胆、蛇蜕、蛇皮、蛇毒等,其中蛇毒是毒蛇的毒腺中分泌的一种毒液,主要由蛋白质、酶类及多肽组成^[17]。随着对蛇毒成分研究的深入,蛇毒成分在抗肿瘤方面有明显的作用,从眼镜蛇蛇毒中分离的蛇毒肽Nubein6.8对黑色素瘤和卵巢癌细胞系的有显著的细胞毒性,能抑制两种癌细胞系的增殖^[18]。水蛭,别名蚂蟥,为水蛭科动物蚂蟥 *Whitmania pigra*,水蛭 *Hirudo nipponica* 和柳叶蚂蟥 *W. acranulata* 的干燥体。水蛭属于活血化瘀类中药,其性味咸、苦、平,有小毒,归肝经,具有破血通经、逐瘀消癥的功效,用于治疗癥瘕积聚、血滞经闭、跌打损伤及心腹疼痛等症状。以水蛭入药的摩

掌丸、桃仁丸、芫花散、琥珀丸、通经散、水蛭饮、化毒丸、加味抵当丸、大黄(庶虫)虫丸及愈黄丹等方剂已用于肿瘤的治疗^[19]。水蛭由水蛭素、肝素、氨基酸等大分子蛋白质及多肽类成分和糖脂类、甾体类、蝶啶类、羧酸酯类等小分子类成分组成^[20]。水蛭的多肽成分水蛭素除了抗血栓、抗氧化、抗炎等作用外,还能通过调节B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax),细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子(p21)的信使核糖核酸(mRNA)水平抑制鼻咽癌细胞CNE2的增殖发挥抗肿瘤作用^[21]。

1.1.2 植物来源的天然活性多肽 大豆是豆科植物大豆 *Glycine max* 的成熟种子,《本草纲目》记载大豆具有逐水胀、下瘀血、除痹去肿的功效,主治心痛、筋挛、胀满、膝痛等病证^[22]。大豆的蛋白质及多肽成分含量高, lunasin 是从大豆中提取的有 43~44 个氨基酸的多肽,在体外实验中发现 lunasin 通过引起非小细胞肺癌细胞 H661 阻滞在细胞决定生长或进入静止状态期(G₁期)/DNA 合成期(S期)期而不是诱导凋亡抑制非小细胞肺癌的增殖。此外,对 G₁/S 期细胞周期蛋白的蛋白免疫印迹法结果分析表明, lunasin 改变了 G₁ 特定周期蛋白依赖的激酶复合物的表达,增加了细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p27kip1 (p27) 的蛋白表达水平,降低了磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 的表达水平,最终抑制了视网膜母细胞瘤蛋白(RB)的磷酸化水平^[23]。桑寄生为桑寄生科植物桑寄生 *Taxillus sutchuenensis* 的枝叶,性味甘平,归肝肾经,具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络及益血安胎的功效,主治腰膝酸痛、风湿痹痛、胎动不安等证。临床上独活寄生汤(独活、桑寄生、杜仲、细辛、牛膝、茯苓、肉桂、秦艽、川芎、党参、防风、地黄、当归、白芍)合黄芪桂枝五物汤联合唑来磷酸治疗肺癌、前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌骨转移,能明显提高患者生活质量、缓解疼痛并减少副作用^[24]。从中药桑寄生中分离的蛋白成分能够抑制肝癌细胞 Bel-7402 的生长^[25]。茜草 *Rubia cordifolia*, 别名血茜草、血见愁,是茜草科茜草属多年生草本植物,性味苦寒,具有凉血止血、祛瘀通经的功效,用于崩漏、外伤出血、吐血、衄血、关节痹痛、瘀阻经闭、跌扑肿痛等证^[26]。当归补血汤合八珍汤加减(黄芪、白芍、熟地黄、茜草、当归、太子参、白术、川芎、仙鹤草、茯苓、紫苏子、壁虎、白及、川贝母、诃子)用于治疗肺脾气虚所致的肺癌咯血,患者咯血减少,体质改善^[27]。茜草的化学成分复杂,包括蒽醌、萘醌、糖苷衍生物、环己肽、多糖等成分,研

究表明茜草成分中的环己肽发挥会主要的抗肿瘤活性,能够抑制肺癌、黑色素瘤、结直肠癌的生长并诱导细胞凋亡^[28]。大豆肽 vglycin 是一种从豌豆种子中分离出的新型天然多肽,具有抗肿瘤和抗糖尿病的效用。研究表明, vglycin 能诱导结肠癌细胞 CT-26, SW480 和 NCL-H716 发生凋亡并且引起细胞阻滞在 G₁/S 期从而抑制结肠癌细胞的增殖^[29]。

1.1.3 微生物来源的天然活性多肽 微生物来源的天然活性多肽是从细菌、真菌体内产生,经特殊方法提取而来。灵芝又称灵芝草、芝草、瑞草,是多孔菌科植物紫芝或赤芝的干燥子实体,性味甘平,归肝、肾、心、肺经,具有养心安神、养肺益气、止咳平喘、滋肝健脾之效,临床治疗虚劳、咳嗽、心悸气短、失眠、消化不良及恶性肿瘤等。临床用灵芝补肺散结方(灵芝、白参、党参、北沙参、太子参、浙贝母、重楼、法半夏、黄芩、地榆、款冬花、桑白皮、紫苑、鸡内金、菟丝子)治疗中晚期非小细胞肺癌患者,能提高患者生存质量,延长中位生存期,改善症状^[30]。灵慧方是临床使用的抗癌验方,由抗肿瘤中药灵芝和薏苡仁配伍,灵慧方联合西药治疗恶性肿瘤疗效确切,可提高机体免疫功能,改善患者健康状况^[31]。灵芝包括三萜类化合物、灵芝多糖及蛋白多肽等成分,灵芝肽能够通过下调 Bcl-2 和凋亡抑制基因 Survivin 蛋白表达、上调抑癌基因(p53)及激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族(Caspase)-3 诱导肝癌细胞 HepG2 发生凋亡,使 HepG2 细胞阻滞于休眠细胞(G₀)/G₁期^[32]。冬虫夏草,别名虫草、冬虫草、夏草冬虫,是麦角菌科植物冬虫夏草菌·寄生在蝙蝠蛾科昆虫的幼虫上的子座与幼虫尸体的复合体,性味甘温,归肾、肺经,具有补肾益肺、止血化痰之功效,《药性考》记载:“味甘性温,秘精益气,专补命门。”主要用于治疗肾阳不足所致的阳痿遗精、腰膝疼痛、痰血劳嗽、久咳虚喘等证。扶正散结方(冬虫夏草、生黄芪、当归、鳖甲、龟板、白花蛇舌草)通过上调肺癌免疫微环境中的 γ -干扰素(IFN- γ)并下调白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-13(IL-13),转化生长因子- β (TGF- β)等细胞因子逆转肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的免疫重塑作用,从而控制肿瘤的生长^[33]。冬虫夏草的主要活性成分是多糖、多肽及蛋白质、核苷类及微量元素等,有研究表明,北虫草多肽对肺腺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌细胞具有很好的抑制作用^[34]。螺旋藻是一种可食用的并且具有光合作用的螺旋形多细胞蓝绿色藻类。以往研究表明,螺旋藻对治疗过敏、肝损伤、高脂血症、高血糖

和癌症有明显的疗效。用3种胃肠内肽酶(胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶)提取并水解螺旋藻全蛋白,获得了4种抗增殖肽(Tr1-Tr4),其中Tr2对不同细胞类型癌细胞具有较强的细胞毒性,对MCF-7的细胞毒性高于HepG-2和SGC-7901细胞^[35]。此外,从Tr1中鉴定出一种肽HVLSRAPR,该肽对HT-29癌细胞表现出很强的抑制作用,其半数抑制浓度(IC₅₀)为99.88 mg·L⁻¹^[36]。

1.1.4 海洋生物来源的天然活性多肽 海洋生物活性多肽是从海洋生物体内提取出来的,有研究表明,从海兔、海鞘、海参及海绵等海洋生物中分离得到的多肽有抗肿瘤活性^[37]。海鞘多肽CS5931是从海鞘 *Ciona savignyi* 中分离出来的一种新型肽类抗癌剂,但是海鞘中CS5931的含量非常少,从大肠杆菌中表达并纯化此多肽,对其发酵条件进行研究,使得CS5931的收率由2.0 mg·L⁻¹提高到7.5 mg·L⁻¹。此外,通过体内外实验发现,CS5931能够明显的抑制肿瘤生长^[38]。虾蛄,又称皮皮虾,虾爬子,为节肢动物门,甲壳动物亚门,软甲纲,掠虾亚纲,十足目海洋动物,性温味甘,具有补肾助阳和通乳脱毒的功效,用于肾虚阳痿、腰膝酸痛、乳汁不通等症。从虾蛄中分离得到的活性肽FOHS经噻唑蓝(MTT)比色法检验,表明能够抑制前列腺癌细胞PC3和肺癌细胞A549的增殖^[39]。海葵,别名海菊花,属多指腔肠动物门珊瑚虫纲海葵目动物。海葵具有收敛止泻、滋阴壮阳、镇静止咳、燥湿杀虫等功效。海葵的成分复杂,近年来,海葵的多肽成分被发现具有抑制肿瘤细胞生长的作用,海葵肽U-AITx-Atel1,一种新的从澳洲海葵分离得到的13残基肽,对乳腺癌细胞系有明显的细胞毒性^[40]。

1.2 人工合成多肽 近年来,随着对多肽结构的深入研究,人工合成多肽已经成为一种获取多肽的重要方法。临床数据表明,合成胸腺肽(sTPs)联合化疗可显著提高非小细胞肺癌患者的客观有效率,疾病控制率,生活质量(QOL)和1年总生存率,降低中性粒细胞减少、血小板减少和胃肠道反应的风险^[41]。研究报告,2种来自 *Californiconus californicus* 的合成肽 Cal14.1a 和 Cal14.1b,这2种肽的序列上只有一个氨基酸的差异,并通过Bax/Bcl-2比较2种肽的促凋亡平衡,结果表明,Cal14.1a可以诱导肺癌细胞H1299凋亡并且发现在mRNA水平上Bax/Bcl-2增高。虽然Cal14.1b可使H1299细胞存活率降低30%,并没有增加Bax/Bcl-2,可能是因为第15个残基上的谷氨酸(Glu)造成的^[42]。

2 抗前列腺癌多肽的作用机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是一种高度保守、调控严密的生理死亡机制,是程序性细胞死亡的一种途径,其在胚胎发育、正常细胞更新和免疫细胞稳态等生物进程中扮演者重要的角色。细胞凋亡异常可能导致多种病理疾病,如神经退行性疾病、自身免疫、中风和癌症等^[43]。细胞凋亡主要包括线粒体途径和死亡受体途径,2种途径都涉及到凋亡相关疾病(如癌症)中异常表达的关键蛋白^[44]。长期以来,Bcl-2家族一直被认为在细胞凋亡中发挥重要作用,正常细胞中抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白的比值保持平衡状态,在肿瘤中,这种平衡被打破,使得抗凋亡蛋白异常表达,无法正常调控肿瘤细胞的生长,抗肿瘤多肽可通过调节抗凋亡蛋白从而诱导肿瘤细胞凋亡^[45-46]。多肽通过诱导凋亡发挥抗前列腺癌的研究见表1。

表1 多肽诱导的前列腺癌凋亡

Table 1 Peptides induced apoptosis of prostate cancer

药物	细胞类型	机制
青蛤多肽异亮氨酸-亮氨酸-络氨酸-甲硫氨酸-脯氨酸(Ile-Leu-Tyr-Met-Pro)	DU145	活性氧(ROS),肿瘤转移抑制基因(nm23H1)蛋白表达量的增加及线粒体膜电位的降低 ^[47]
乌贼墨多肽(SHP)	DU145	Bcl-2蛋白表达下调,上调p53,Bax,Caspase-3蛋白表达 ^[48]
蝎毒多肽提取物(PESV)	DU145	上调Bax,下调Bcl-2表达 ^[49]
多肽K237	PC-3M	上调Bax,下调Bcl-2 ^[50]
艾塞那肽(exenatide),利拉鲁肽(liraglutide)	LNCap	上调了Bax/Bcl-2 ^[51]
蜘蛛肽毒素 lycosin- I	DU145,PC3	活化Caspase-9,上调cleave Caspase-3,cleave Caspase-9,信号传导与转录激活因子3(STAT3)信号通路失活 ^[52]
贻贝酶解多肽 APMH	DU145,PC3	Bcl-2下调,Caspase-3,Caspase-9上调 ^[53]

2.2 引起肿瘤细胞周期阻滞 真核细胞的细胞周期主要分为2个阶段:间期和分裂期。间期最长,由

4个不同的阶段组成G₁期,S期,细胞准备有丝分裂期(G₂期),有丝分裂期(M期)较短,此时细胞分裂

遗传物质并且细胞分裂发生^[54]。细胞周期的运行离不开细胞周期检查点的调控,细胞周期检查点负责确保细胞在进入细胞周期的下一阶段之前,每个过程都已完成。一个检查点的激活,意味着已经被检测到一个可能的错误,通过改变细胞周期蛋白(CDK)的水平和激活从而使细胞周期阻滞在当前阶段,防止不正常的细胞生长和繁殖。细胞周期检查点包括G₁/S或限制检查点,G₂/M或DNA复制检查点和中期/后期或纺锤体装置检查点^[55-56]。细胞周期及其调控对细胞的生长和繁殖极其重要,涉及许多调控蛋白,如细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs),肿瘤抑制基因,间期癌基因及允许细胞周期各个阶段继续进行的有丝分裂检查点蛋白^[57]。缢蛏别名蛏子,是双壳纲帘蛤目贝类动物,性味甘温,无毒,具有补虚,利水,解毒的功效。既有研究从缢蛏水解液中获得缢蛏水解肽SCH-P9, SCH-P10, SCH-P9降低了G₀/G₁期PC-3细胞的数量,使PC-3细胞阻滞于G₂/M期,从而诱导细胞凋亡。SCH-P10降低G₂/M期PC-3细胞的数量,使PC-3细胞阻滞于G₀/G₁期来诱导细胞凋亡^[58]。有研究报道称从成纤维细胞生长因子8b(FGF8b)筛选噬菌体展示七肽库,分离出特异性结合FGF8b的多肽P12,实验结果表明,合成的P12多肽通过抑制细胞周期蛋白D₁(cyclin D₁)和增殖细胞核抗原(PCNA),阻断细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)和蛋白激酶B(Akt)的激活,显著抑制FGF8b诱导的细胞增殖,使细胞周期阻滞于G₀/G₁期^[59]。

2.3 抑制肿瘤血管生成 前列腺癌的生长和扩散依赖于足够的血管系统的形成,即由血管生成因子调控的血管生成。血管生成,即从已有的血管中生长出新的毛细血管的过程,是许多实体肿瘤生长和转移的关键。当促血管生成分子多于抗血管生成分子时,血管生成被激活^[60]。肿瘤血管发育不正常的原因是肿瘤和基质细胞分泌的生长因子水平异常,其中血管内皮生长因子(VEGF)起着关键作用,其他生长因子,如血小板衍生生长因子(PDGF-B),血管生成素和TGF- β 家族成员也参与了肿瘤中异常的血管网络的形成^[61]。奥曲肽和多烯紫杉醇联合用药能增强DU145细胞对多烯紫杉醇的药物敏感度,降低DU145细胞迁移能力,这与Caspase-9, Caspase-3表达增加,VEGFA表达下降有关^[62]。前列腺分泌蛋白94衍生合成肽PCK3145,可以抑制PDGF诱导的平滑肌细胞PDGFR的磷酸化、内皮细胞小管形成和VEGF诱导的基质金属蛋白酶-2

(MMP-2)分泌,提示PCK3145可以作为一种潜在的抗血管生成药物^[63]。

2.4 调节免疫功能 免疫反应是人体抵御有害物质的能力,包括抵御大多数微生物的防线,以及对特定入侵者的高度特异性反应。免疫系统在对抗癌症等疾病中起着关键性的作用。然而,癌细胞会通过抑制免疫系统功能的来促进自身的生长。免疫治疗是利用免疫检查点抑制剂阻断抑制信号的传递,直接刺激并激活细胞毒性T淋巴细胞,从而达到抑制肿瘤的作用^[64]。个体化多肽疫苗是根据癌症患者个体遗传基因功能和结构的差异,从一系列候选的多肽中挑选至多4种与人类白细胞抗原A1亚型(HLA-A1)相匹配的多肽,并将其制成肿瘤疫苗。临床数据表明,个体化多肽疫苗能够有效改善去势抵抗性前列腺癌患者的无进展生存期及总生存期^[65]。研究表明,与空载的树突细胞相比,负载冻融抗原和多肽PEP-3的树突细胞对前列腺癌细胞TRAMP-C2有更强的杀伤作用,能抑制TRAMP-C2细胞的增殖、迁移能力、诱导其发生凋亡,并且增强了IFN- γ , TNF- β 和IL-12等细胞因子的释放,诱导T细胞和NK细胞产生大量的肿瘤坏死因子、穿孔素和颗粒酶,使肿瘤细胞溶解^[66]。

3 多肽在前列腺癌中的应用

3.1 诊断治疗 前列腺特异性抗原(PSA)产生于前列腺上皮细胞,在前列腺癌中通常用作器官标志物,虽然前列腺癌的PSA筛查仍用于前列腺癌的诊断治疗,但由于PSA不是癌症特异性标志物,缺乏临床特异性限制了PSA检测的价值,对健康男性进行PSA筛查往往会引起炎症和良性增生等错误的癌症警报和不必要的前列腺活检^[67-68]。研究人员利用基质辅助激光解析-飞行时间质谱法(MALDI-TOF/MS)的多变量分析在直肠指检的尿提取物中发现了2 331 Da肽,该肽由19个氨基酸残基组成,是一个C端PSA片段。使用MMALDI-TOF/MS合成的同位素标记肽和完整肽关系的质量分析表明,2 331 Da肽可能是一种新的能区分前列腺癌患者与非肿瘤患者的病理标志物候选物^[69]。C型利钠肽(CNP)是一种主要产生于血管系统和神经系统的抗增殖肽,有报道称CNP基因也在男性生殖系统中表达,临床研究检测了良性前列腺增生(BPH)患者,临床局限和转移型前列腺癌患者血液和精浆中CNP和CNP前体(proCNP)浓度,结果显示,随着肿瘤负荷的增加,精浆中CNP和proCNP浓度显著升高,这预示着CNP和proCNP可能成为前列腺癌的新标

志物^[70]。

3.2 分子成像 分子成像技术是指利用体外成像检测装置在细胞和分子水平上对活体动物和人体的生物学过程进行成像的技术。分子成像技术在肿瘤的早期诊断中发挥着重要的作用。分子成像技术包括超声成像,核磁共振成像,X-射线计算机断层成像,光学成像,单光子发射断层成像(SPECT)及正电子发射断层成像(PET)^[71]。研究报道显示鉴定出能特异性靶向外蛋白B纤连蛋白(EDB-FN)4种小肽(GVK,IGK,SGV,ZD2),在固相条件下,将四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)偶联到多肽上合成靶向造影剂,然后与三氯化钆($GdCl_3$)络合。利用MALDI-TOF质谱和相关系数测量对造影剂进行了表征,结果显示在PC3小鼠前列腺癌模型的MR成像中,所有4种肽Gd-DOTA结合物都增强了肿瘤的对比度。靶向EDB-FN的多肽Gd-DOTA偶联物是一种有潜力的靶向小分子大环造影剂,用于前列腺癌的磁共振(MR)分子成像^[72]。通过改良的双乳化方法制备携带抗前列腺特异性膜抗原(PSMA)多肽的超声-磁共振双模态靶向造影剂,细胞普鲁士蓝染色、花环形成实验表明超声-磁共振双模态靶向造影剂能与前列腺癌细胞LNCap靶向结合,抗体封闭后不能与PC3细胞靶向结合。细胞磁共振实验说明此造影剂与LNCap细胞孵育后细胞 T_2 信号强度显著减低,与PC3细胞孵育后细胞信号强度无变化。细胞毒性实验表明该造影剂在体外没有明显的细胞毒性作用^[73]。

3.3 自组装多肽 自组装多肽是多肽通过分子间的非共价键相互作用(如范德华力、疏水作用、氢键等),自组装成纳米粒、纳米纤维、囊泡、纳米管等各种高度有序的纳米结构^[74]。自组装多肽具有生物相容性好,可降解并且易于合成的特点。利用RNA干扰(RNAi)技术特异性沉默疾病相关基因是治疗去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的一种新的有前途的方法。热休克蛋白27(Hsp27)是ATP非依赖性分子伴侣,不仅促进前列腺肿瘤细胞的存活,而且能够调控前列腺癌的转移,因此,利用Hsp27 siRNA特异性抑制Hsp27蛋白的表达可以成为治疗激素抵抗性前列腺癌的一种潜在的治疗方法^[75-76]。研究表明,两亲性磷脂肽树状分子(AmPPDs)能够将小干扰RNA(siRNA)压缩成纳米颗粒,保护其免受酶降解,促进所形成的siRNA复合物进行高效的胞内摄取和内体释放,并具有更好的siRNA释放能力,最终

在体外和体内产生更强效的基因沉默和抗前列腺癌作用^[77]。研究报道表明,在前列腺癌球状体的3D培养实验中,与相关的纤维多肽相比,一个新的形成纳米纤维和凝胶的自组装肽bQ13,其细胞相容性明显改善^[78]。

4 结语

前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,前列腺癌的治疗以手术治疗、放、化疗及内分泌治疗为主,除手术根治法外,其余治疗方法都会导致严重的副作用,并且预后差,易复发。传统中药对于肿瘤的治疗具有确切的疗效,能够有效缓解患者的症状,提高患者的生活质量并延长生存时间。然而中药对肿瘤的治疗起效较缓慢,而多肽类成分因为生物利用度高、特异性好、来源广泛及易于合成等特点,目前在抗肿瘤领域受到广泛关注。研究表明,许多具有抗肿瘤活性的多肽来源于中药,且能够通过多种途径发挥抗肿瘤作用,具有显著的抗肿瘤作用,因此从中药中开发具有抗肿瘤活性的多肽成分用于治疗前列腺癌有良好的前景。此外,随着多肽技术的研究与发展,多肽组学一定能为前列腺癌的临床诊断与治疗提供更多的帮助,为前列腺癌患者带来福音。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 曾庆琪. 前列腺癌的中医药诊治[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(5):309-312.
- [3] 古炽明, 温忠霖, 陈志强, 等. 从肾论治前列腺癌的中医临床和实验研究进展[J]. 四川中医, 2018, 36(5):218-221.
- [4] 王晶, 原晓婷, 张龙龙. 补肾颐年方治疗晚期前列腺癌经药物去势治疗后雄激素缺乏综合征疗效及对认知功能和不良情绪的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(9):135-139.
- [5] 任玮. 前列负阴方联合西药治疗晚期前列腺癌的临床效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(9): 192-194.
- [6] 孙彬栩, 李小江, 蔡启亮, 等. “健脾利湿化痰方”联合治疗去势抵抗性前列腺癌的临床研究[J]. 天津中医药, 2020, 37(8):885-891.
- [7] 傅伟, 李其信, 陈柏书, 等. 扶正抑瘤方对前列腺癌荷瘤裸鼠的抑瘤作用及血清IL-2表达的研究[J]. 中药导报, 2018, 24(23):24-27, 30.
- [8] 曹宏文, 陈磊, 冯懿康, 等. 芪凌方联合中医针灸治疗

- 前列腺癌骨转移的临床研究[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(4): 40-45.
- [9] INGROSSO G, CAROSI A, PONTI E, et al. Acute and late toxicity after three-dimensional conformal image-guided radiotherapy for localized prostate cancer [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(10): 526-532.
- [10] KALOGERIDI M A, KYRGIAS G, ZYGOGIANNI A, et al. Challenges and choices in prostate cancer irradiation: from the three dimensional conformal radiotherapy to the era of intensity modulated, image-guided and adaptive radiation treatment [J]. *Urol J*, 2014, 11(6): 1925-1931.
- [11] WIDMARK A, KLEPP O, SOLBERG A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9660): 301-308.
- [12] LITWIN M S, TAN H J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2532-2542.
- [13] LE J V, LAAKKONEN P. Seek & destroy, use of targeting peptides for cancer detection and drug delivery [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(10): 2797-2806.
- [14] 朱首伦, 李思怡, 白遵光, 等. 从虚劳瘀毒论治去势抵抗性前列腺癌 [J]. *新中医*, 2017, 49(12): 185-186.
- [15] 吴福林, 董庆海, 王涵, 等. 中药全蝎研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12): 108-111.
- [16] LI B, LYU P, XI X P, et al. Triggering of cancer cell cycle arrest by a novel scorpion venom-derived peptide-Gonearrestide [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4460-4473.
- [17] 王晓雪, 周则卫. 中药以毒攻毒抗肿瘤作用研究进展 [J]. *医药导报*, 2008(11): 1364-1366.
- [18] ABDEL-GHANI L M, RAHMY T R, TAWFIK M M, et al. Cytotoxicity of Nubein6. 8 peptide isolated from the snake venom of *Naja nubiae* on melanoma and ovarian carcinoma cell lines [J]. *Toxicon*, 2019, 168(undefined): 22-31.
- [19] 曾洁, 麦荣云, 阮景晟, 等. 基于网络药理学的含水蛭经方抗肿瘤机制研究 [J]. *广西医学*, 2019, 41(4): 69-74.
- [20] 刘璇, 高美凤, 孔毅. 水蛭化学成分及药理作用的研究进展 [J]. *药物生物技术*, 2017, 24(1): 76-80.
- [21] 陶文丰, 黄玲莎, 刘冬华, 等. 水蛭素对人鼻咽癌细胞增殖的影响及机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(33): 43-46.
- [22] 张媛凤, 李娟, 张悦健, 等. 大豆的不同炮制方法及其临床应用浅析 [J]. *中国药师*, 2020, 23(7): 1413-1417.
- [23] MCCONNELL E J, DEVAPATLA B, YADDANAPUDI K, et al. The soybean-derived peptide lunasin inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by suppressing phosphorylation of the retinoblastoma protein [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4649-62.
- [24] 张艳, 余天泰. 黄芪桂枝五物汤合独活寄生汤联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移的效果观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(25): 34-35.
- [25] 张林魁, 刘山莉. 中药桑寄生 (*Lorathlorace*) 抗肿瘤毒蛋白的分离及部分性质初步研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2006(1): 43-46.
- [26] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [27] 范宏宇. 肺癌咯血的中医治疗 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(5): 82.
- [28] 李海峰, 肖凌云, 张菊, 等. 茜草化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中药材*, 2016, 39(6): 1433-1436.
- [29] GAO C, SUN R, XIE Y R, et al. The soy-derived peptide Vglycin inhibits the growth of colon cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(10): 1034-1043.
- [30] 许洁, 黄立中. 灵芝补肺散结方治疗中晚期非小细胞肺癌 23 例临床观察 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(6): 12-14, 34.
- [31] 李灿. 灵芝薏苡仁方治疗恶性肿瘤临床观察 [J]. *四川中医*, 2015, 33(12): 138-139.
- [32] 张胜, 何慧, 韩园园, 等. 灵芝肽诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究 [J]. *菌物学报*, 2010, 29(3): 442-448.
- [33] 黎金华, 田菲, 邱崇笙, 等. 扶正散结方调控 Lewis 肺癌小鼠 TAMs 免疫重塑作用的相关研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(6): 1161-1165.
- [34] 李灿, 闫滨, 孙芳, 等. 北虫草多糖和多肽提取物的体外抗肿瘤研究 [J]. *山东中医杂志*, 2013, 32(10): 744-746.
- [35] KHAN Z, BHADOURIA P, BISEN P S. Nutritional and therapeutic potential of spirulina [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, 6(5): 373-379.
- [36] WANG Z J, ZHANG X W. Isolation and identification of anti-proliferative peptides from *Spirulina platensis* using three-step hydrolysis [J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(3): 918-922.
- [37] 马琳, 王淑静, 孙微微, 等. 天然活性多肽抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. *药学研究*, 2019, 38(2): 104-107.

- [38] CHEN X S, XX H L, LI B, et al. Preparation and antitumor activity of CS5931, a novel polypeptide from sea squirt *Ciona savignyi*[J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(3):47.
- [39] 李云涛,卜天,曹玉昊,等. 虾蛄活性肽的分离与纯化及其对肿瘤细胞凋亡的影响[J]. *安徽农业科学*, 2015,43(34):219-221.
- [40] ELNAHRIRY K A, WAI D C C, KRISHNARJUNA B, et al. Structural and functional characterisation of a novel peptide from the Australian sea anemone *Actinia tenebrosa*[J]. *Toxicon*, 2019, 168: 104-112.
- [41] ZENG F L, XIAO Z, WANG C Q, et al. Clinical efficacy and safety of synthetic thymic peptides with chemotherapy for non-small cell lung cancer in China: a systematic review and Meta-analysis of 27 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75(1): 105747.
- [42] OROZ-PARRA I, ÁLVAREZ-DELGADO C, CERVANTES-LUEVANO K, et al. Californiconus californicus proapoptotic index evaluation of two synthetic peptides derived from the coneshell in lung cancer cell line H1299[J]. *Mar Drugs*, 2019, 18(1): undefined.
- [43] CAO K, TAIT S W G. Apoptosis and cancer: force awakens, phantom menace, or both?[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 337(undefined): 135-152.
- [44] WANG Y, ZHONG J, BAI J J, et al. The application of natural products in cancer therapy by targeting apoptosis pathways[J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(9): 739-749.
- [45] TSUBAKI M, TAKEDA T, ASANO R T, et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 46(undefined): 284-293.
- [46] PAULINA S. Cell death: Bcl-2 proteins feed their own expression[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(11), 652-653.
- [47] 张亚茹,闫海强,杨最素,等. 青蛤多肽的酶法制备及对前列腺癌 DU-145 细胞的抑制活性[J]. *食品科学*, 2019,40(11):167-174.
- [48] 景奕文,杨最素,黄芳芳,等. 乌贼墨多肽诱导人前列腺癌 DU-145 细胞凋亡的机制研究[J]. *现代食品科技*,2014,30(9):1-6.
- [49] 张月英,张维东,贾青,等. 蝎毒多肽提取物诱导前列腺癌 DU-145 细胞凋亡的实验研究[J]. *实用癌症杂志*,2006(3):225-226,231.
- [50] 张延伦,王鹏,鲁友谊,等. 多肽 K237 对 PC-3M 细胞增殖及 Bax、Bcl-2 mRNA 表达的影响[J]. *中华男科学杂志*,2009,15(12):1098-1101.
- [51] LI X N, BU H M, MA X H, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues inhibit proliferation and increase apoptosis of human prostate cancer cells *in vitro*[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(2): 91-97.
- [52] SHEN H W, XIE Y, YE S, et al. Spider peptide toxin lycosin-I induces apoptosis and inhibits migration of prostate cancer cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(8): 725-735.
- [53] 杨永芳. 贻贝酶解多肽制备工艺及抗前列腺癌活性研究[D]. 舟山:浙江海洋学院,2011.
- [54] LEAL-ESTEBAN L C, FAJAS L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (5) : 165715.
- [55] ZETTERBERG A, LARSSON O, WIMAN K G. What is the restriction point? [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1995, 7(6):835-842.
- [56] SCHAFER K A . The cell cycle: a review [J]. *Vet Pathol*, 1998, 35(6):461-478.
- [57] WENZEL E S, SINGH AMARESHWAR T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(1): 1-5.
- [58] HUANG F F, DING G F, YANG Z S, et al. Two novel peptides derived from *Sinonovacula constricta* inhibit the proliferation and induce apoptosis of human prostate cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6697-6707.
- [59] WANG W H, CHEN X L, LI T, et al. Screening a phage display library for a novel FGF8b-binding peptide with anti-tumor effect on prostate cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8): 1156-1164.
- [60] LI S, XU H X, WU C T, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(1): 15-36.
- [61] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.
- [62] 甄明慧,冯国清,杜英,等. 奥曲肽对多烯紫杉醇耐药肿瘤细胞 DU145 的增敏作用及机制[J]. *肿瘤防治研究*,2014,41(6):562-567.
- [63] LAMY S, RUIZ M T, WISNIEWSKI J, et al. A prostate secretory protein94-derived synthetic peptide PCK3145 inhibits VEGF signalling in endothelial cells: implication in tumor angiogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(9): 2350-2358.

- [64] LI K, TIAN H Q. Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumour immunotherapy [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(3): 244-256.
- [65] 吴侃, 卢一平. 个体化多肽疫苗在去势抵抗性前列腺癌免疫治疗中应用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(7): 747-751.
- [66] LIU X Q, JIANG R, LI S Q, et al. Dendritic cells induce specific cytotoxic T lymphocytes against prostate cancer TRAMP-C2 cells loaded with freeze-thaw antigen and PEP-3 peptide [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(2): 571-578.
- [67] ITO K. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence, controversies and future perspectives[J]. *Int J Urol*, 2009, 16(5): 458-464.
- [68] ROOBOL M J, ZAPPA M, MÄÄTTÄNEN L, et al. The value of different screening tests in predicting prostate biopsy outcome in screening for prostate cancer data from a multicenter study (ERSPC) [J]. *Prostate*, 2007, 67(4): 439-446.
- [69] NAKAYAMA K, INOUE T, SEKIYA S, et al. The C-terminal fragment of prostate-specific antigen, a 2331 Da peptide, as a new urinary pathognomonic biomarker candidate for diagnosing prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107234.
- [70] LIPPERT S, IVERSEN P, BRASSO K, et al. C-type natriuretic peptide and its precursor: potential markers in human prostate cancer[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(4): 319-326.
- [71] 吴睿, 刘存芳, 葛红光, 等. 医学影像中的分子成像技术[J]. *影像科学与光化学*, 2018, 36(4): 359-366.
- [72] LI Y J, HAN Z, Roelle S, et al. Synthesis and assessment of peptide Gd-DOTA conjugates targeting extradomain b fibronectin for magnetic resonance molecular imaging of prostate cancer[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(11): 3906-3915.
- [73] 朱云开. 携抗PSMA多肽的超声-磁共振双模态靶向造影剂诊断前列腺癌的实验研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [74] FICHMAN G, GAZIT E. Self-assembly of short peptides to form hydrogels: design of building blocks, physical properties and technological applications[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(4): 1671-1682.
- [75] ROCCHI P. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23): 11083-11093.
- [76] JEGO G, HAZOUMÉ A, SEIGNEURIC R, et al. Targeting heat shock proteins in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2): 275-285.
- [77] DONG Y W, CHEN Y, ZHU D D, et al. Self-assembly of amphiphilic phospholipid peptide dendrimer-based nanovectors for effective delivery of siRNA therapeutics in prostate cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2020, 322: 416-425.
- [78] HAINLINE K M, GU F Q, HANDLEY J F, et al. Self-assembling peptide gels for 3D prostate cancer spheroid culture[J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19(1): e1800249.

[责任编辑 张丰丰]